

新聞稿

即時發放

解析染色質「迷宮」中的新路標

港大化學生物學家發現新組蛋白標記 調控基因表達及修補 DNA 時染色質結構

2019年9月24日

由香港大學化學系副教授李祥博士率領的研究團隊與生物科學學院副教授阮永怡及生物醫學學院副教授黃永瀚合作，發現了細胞因應基因表達及去氧核糖核酸（DNA）損傷等過程而改變染色質狀態的新機制，研究結果於頂尖科學期刊《*Molecular Cell*》發表。

試想像你現在居住在一個瞬息萬變的迷宮：道路在不停重組，康莊大道或會縮小扭曲成迂迴小徑，死胡同裏可以出現新的路途。你若要走出這個迷宮，只能依靠一旁路牌的指示（「停」、「慢行」、「單程」、「勿進」等）告訴你每一條道路的去向。

上述的迷宮存在於人體的每一個細胞之中，就是 DNA 與組蛋白（histone）所包裝成的染色質。在染色質的不同區域中，DNA 的包裝可以相對鬆散或者緊密，包裝鬆散之處的基因表達活躍，處於「開啟」狀態，包裝緊密之處的基因則少被表達（又稱靜默），處於「關閉」狀態。同樣地，染色質也含有各種「路標」，為「安裝」到組蛋白上面的化學標記（稱為組蛋白標記），用以標示 DNA「活躍」、「靜默」、「受損」的範圍等等，有助協調染色質中其他部分發揮作用，包括控制基因表達，複製 DNA 及修補 DNA 損傷等等。科學家對幾種組蛋白標記已有長期研究和深入了解，如賴氨酸的乙酰化（lysine acetylation；Kac）及甲基化（lysine methylation；Kme）；但亦有很多最近被發現的新組蛋白標記，科學家對它們在細胞內的作用及效果仍是不甚明瞭。

李博士的團隊在尋找染色質新「路標」時發現了一個新的組蛋白標記：在組蛋白 H4 胺基酸序列第 91 的賴氨酸的戊二酸化（H4 lysine-91 glutarylation；H4K91glu）。李祥博士實驗室的博士後研究員及這項研究的第一作者鮑秀叢博士說：「找到一個新的組蛋白標記使我十分興奮，就像在迷宮中看到了一個新的路標：是誰把它放上去的呢？這個路標代表著什麼？」但她同時亦提及進行這項研究以解答以上問題的五年間遇到的巨大挑戰。研究團隊最終發現這個組蛋白標記集中於處於「開啟」狀態的活躍染色質中，被高度表達的基因的啟動子區域（promoter region），相等於迷宮中的「高速公路」。李博士說：「我們相信這個組蛋白標記是一個標示啟動基因表達的『路標』，並且在進化

過程中被高度保留，能在人類、小鼠、果蠅、線蟲、甚至酵母菌的細胞內找到它。」

除了作為活躍染色質範圍的標記外，H4K91glu 也能更直接地令到染色質的包裝更為鬆散，促進基因表達。李祥博士的團隊在此項研究發現 H4K91glu 能夠減低構成染色質的最小重複單位，核小體（nucleosome）的穩定性，引致染色質的「開啟」。李博士說：「這個現象符合化學的基本原理，由於戊二酸化令原來帶有正電荷的賴氨酸變得帶有負電荷，原本在核小體中與賴氨酸互相吸引，維持核小體結構的部分會與戊二酸化的賴氨酸互相排斥，於是核小體就更容易分崩離析。」

染色質與早前提到的迷宮一樣，是瞬息萬變的，此刻包裝緊密的部分在下一刻可能已經變得鬆散，於是基因的表達可以快速在「開」、「關」兩種狀態之間切換。標示染色質狀態的組蛋白標記也相應地能快速被「安裝」或「拆除」。不同的酶（enzyme）負責不同組蛋白標記的「安裝」或「拆除」，分別稱為「編寫器」及「擦除器」，就像由不同的道路工人分別負責安裝及拆除不同的路牌。李祥博士說：「找出一個組蛋白標記的『編寫器』及『擦除器』對於了解它是至為重要的。」他的研究團隊成功識別了 H4K91glu 的「編寫器」及「擦除器」：賴氨酸乙酰轉移酶 2A（Lysine acetyltransferase 2A；KAT2A，又稱 GCN5）與 α -酮己二酸脫氫酶複合物（ α -ketoacid dehydrogenase； α -KADH complex）合作安裝 H4K91glu，而去乙酰化酶 Sirtuin-7（SIRT7）則負責將它擦除。研究人員進一步證明，細胞在分裂時或在 DNA 受損時，要將「開啟」狀態的染色質「關閉」，抑制其中的基因的表達，須由 SIRT7 將區域裏的 H4K91glu 擦除。

總括而言，李博士此項研究發現了新組蛋白標記 H4K91glu，並識別它在調控染色質結構及其轉變中的作用，使我們向破解染色質「迷宮」的奧秘邁出重要的一步，亦為找出 H4K91glu 與人體健康及疾病的關係打下基礎，有助研發藥物以治療 H4K91glu 及染色質結構失調所引致的疾病。

此項研究獲香港研究資助局優配研究金、協作研究金、卓越學科領域計劃及國家自然科學基金委員會資助。

如欲了解關於研究論文“Glutarylation of Histone H4 Lysine 91 Regulates Chromatin Dynamics”更多詳情，請到以下網址：[https://www.cell.com/molecular-cell/fulltext/S1097-2765\(19\)30657-4](https://www.cell.com/molecular-cell/fulltext/S1097-2765(19)30657-4)

如欲了解關於李祥博士及其研究團隊更多詳情，請瀏覽其研究團隊網站：<https://xianglilab.com/>

傳媒查詢，請聯絡港大理學院助理傳訊總監陳詩迪（電話：(852) 3917-5286/ (852) 6703-0212; 電郵：cindycst@hku.hk）香港大學化學系副教授李祥博士（電郵：xiangli@hku.hk）。

圖片下載：<https://www.scifac.hku.hk/press>

圖片說明：

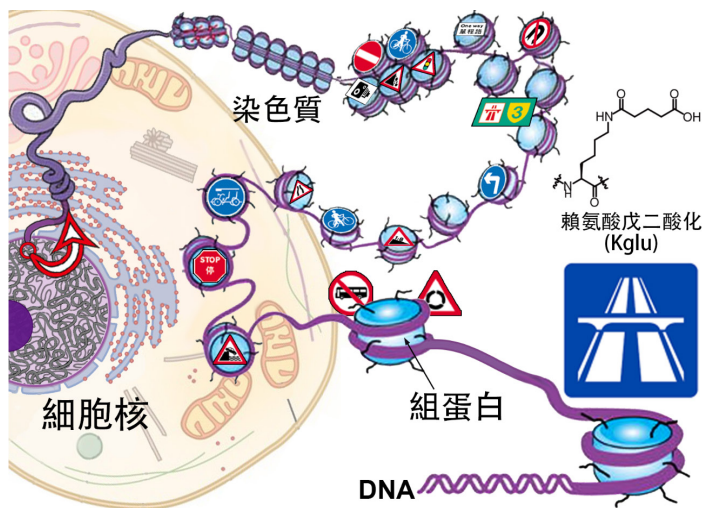


圖 1. 染色質的迷宮中各種組蛋白標記的作用為「路標」。李博士的團隊於組蛋白 H4 序列第 91 的賴氨酸上發現了新化學標記：戊二酸化，位於基因被高度表達的染色質「開放」區域——等於迷宮中代表「高速公路」的路標。

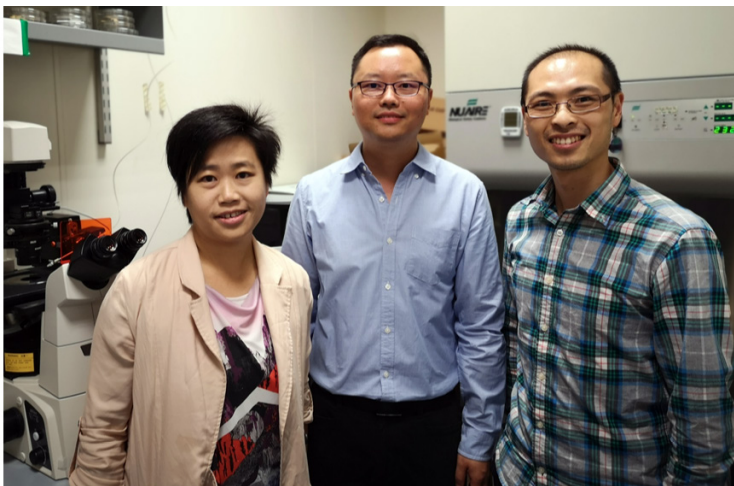


圖 2. (左起) 香港大學阮永怡博士、李祥博士及黃永瀚博士。